



**Biblioteca  
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

## **Fármacos orales como el citrato de clomifeno o los inhibidores de la aromatasa con gonadotrofinas para la estimulación ovárica controlada en pacientes sometidas a fecundación in vitro (Revisión)**

Kamath MS, Maheshwari A, Bhattacharya S, Lor KY, Gibreel A

Kamath MS, Maheshwari A, Bhattacharya S, Lor KY, Gibreel A.

Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation

(Fármacos orales como el citrato de clomifeno o los inhibidores de la aromatasa con gonadotrofinas para la estimulación ovárica controlada en pacientes sometidas a fecundación in vitro).

*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD008528.

DOI: [10.1002/14651858.CD008528.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008528.pub3).

[www.cochranelibrary.com/es](http://www.cochranelibrary.com/es)

**Fármacos orales como el citrato de clomifeno o los inhibidores de la aromatasa con gonadotrofinas para la estimulación ovárica controlada en pacientes sometidas a fecundación in vitro (Revisión)**

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

**WILEY**

[Revisión de intervención]

# Fármacos orales como el citrato de clomifeno o los inhibidores de la aromatasa con gonadotrofinas para la estimulación ovárica controlada en pacientes sometidas a fecundación in vitro

Mohan S Kamath<sup>1</sup>, Abha Maheshwari<sup>2</sup>, Siladitya Bhattacharya<sup>3</sup>, Kar Yee Lor<sup>4</sup>, Ahmed Gibreel<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Reproductive Medicine Unit, Christian Medical College and Hospital, Vellore, India. <sup>2</sup>Division of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen, UK. <sup>3</sup>Obstetrics and Gynaecology, Aberdeen Maternity Hospital, Aberdeen, UK. <sup>4</sup>University of Aberdeen, Aberdeen, UK. <sup>5</sup>Obstetrics & Gynaecology, Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egypt

**Contacto:** Mohan S Kamath, Reproductive Medicine Unit, Christian Medical College and Hospital, Ida Scudder Road, Vellore, Tamil Nadu, 632004, India. [dockamz@gmail.com](mailto:dockamz@gmail.com).

**Grupo Editorial:** Grupo de Ginecología y Fertilidad.

**Estado y fecha de publicación:** Nueva búsqueda de estudios y actualización de contenidos (con cambios en las conclusiones), publicada en el número 11, 2017.

**Referencia:** Kamath MS, Maheshwari A, Bhattacharya S, Lor KY, Gibreel A. Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation (Fármacos orales como el citrato de clomifeno o los inhibidores de la aromatasa con gonadotrofinas para la estimulación ovárica controlada en pacientes sometidas a fecundación in vitro). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD008528. DOI: [10.1002/14651858.CD008528.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008528.pub3).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

## RESUMEN

### Antecedentes

Las gonadotrofinas son los medicamentos utilizados con mayor frecuencia para la estimulación ovárica controlada en la fecundación in vitro (FIV). Sin embargo, son costosas, invasivas y se asocian con el riesgo desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO). Los pedidos recientes de regímenes menos molestos para las pacientes han aumentado el interés en la administración de citrato de clomifeno (CC) y de inhibidores de la aromatasa con o sin gonadotrofinas para reducir la carga de las inyecciones hormonales. Se desconoce en la actualidad si los regímenes que usan CC o inhibidores de la aromatasa como el letrozol (Ltz) son tan efectivos como las gonadotrofinas solas.

### Objetivos

Determinar la efectividad y la seguridad de los regímenes con medicamentos de inducción oral (como el citrato de clomifeno o el letrozol) versus regímenes de gonadotrofinas solas para la estimulación ovárica controlada en la FIV o la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por sus siglas en inglés).

### Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos: registro especializado del Grupo Cochrane de Ginecología y Fertilidad (Cochrane Gynaecology and Fertility Group Specialised Register) (búsqueda enero 2017), Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL CRSO), MEDLINE (1946 hasta enero 2017), Embase (1980 hasta enero 2017), y en listas de referencias de artículos relevantes. También se hicieron búsquedas en registros de ensayos ClinicalTrials.gov ([clinicaltrials.gov/](http://clinicaltrials.gov/)) y en la World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform ([www.who.int/trialsearch/Default.aspx](http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx)). Se hicieron búsquedas manuales en las actas de congresos relevantes.

### Criterios de selección

Se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA). Los resultados primarios fueron la tasa de nacidos vivos (TNV) y el SHEO.

## Obtención y análisis de los datos

Tres autores de la revisión evaluaron de forma independiente la elegibilidad y el riesgo de sesgo de los ensayos. Se calcularon los cocientes de riesgos (CR) y el odds ratio (OR) de Peto con intervalos de confianza del 95% (IC) para los resultados dicotómicos, y las diferencias de medias (DM) para los resultados continuos. Se analizó a la población general de pacientes sometidas a tratamiento de FIV y (como otro análisis) las pacientes identificadas como bajas respondedoras. La calidad general de la evidencia se evaluó mediante el enfoque GRADE.

## Resultados principales

En esta revisión actualizada se incluyeron 27 estudios. La mayoría de los ensayos nuevos de la revisión actualizada incluían a bajas respondedoras y evaluaron protocolos de Ltz. Se pudo realizar el metanálisis con datos de 22 estudios incluidos y un total de 3599 participantes. La calidad de la evidencia para diferentes comparaciones varió de baja a moderada. Las limitaciones principales en la calidad de la evidencia fueron: el riesgo de sesgo, asociado con el informe deficiente de los métodos de estudio, y la imprecisión.

En la población general de pacientes sometidas a FIV, no está claro si el uso de CC o el Ltz con o sin gonadotropinas en comparación con el uso de gonadotropinas con agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) dio lugar a una diferencia en la tasa de nacidos vivos (CR 0,92; IC del 95%: 0,66 a 1,27; cuatro ECA, n = 493;  $I^2 = 0\%$ , evidencia de baja calidad) o de embarazo clínico (CR 1,00; IC del 95%: 0,86 a 1,16; 12 ECA; n = 1998,  $I^2 = 3\%$ , evidencia de calidad moderada). Estos datos significan que para un consultorio típico con una TNV del 23% que utiliza un régimen con agonista de GnRH, se esperaría que el cambio a los protocolos de CC o Ltz dé lugar a TNV de entre el 15% y el 30%. Los protocolos de citrato de clomifeno o Ltz se asociaron con una reducción de la incidencia de SHEO (OR de Peto 0,21; IC del 95%: 0,11 a 0,41; 5 ECA, n = 1067,  $I^2 = 0\%$ , evidencia de baja calidad). Estos datos significan que para un consultorio típico con una prevalencia del SHEO del 6% y un régimen con agonista GnRH, se esperaría que el cambio a los protocolos de CC o Ltz reduzca la incidencia entre el 0,5% y el 2,5%. Se halló evidencia de un aumento de la tasa de interrupción del ciclo con el protocolo de CC en comparación con las gonadotropinas en los protocolos de GnRH (CR 1,87; IC del 95%: 1,43 a 2,45; 9 ECA, n = 1784,  $I^2 = 61\%$ , -evidencia de baja calidad). Había evidencia de calidad moderada de una disminución en el número medio de ampollas usadas y en el número medio de ovocitos recuperados con CC con o sin gonadotropinas en comparación con las gonadotropinas en los protocolos de agonistas de GnRH, aunque los datos fueron demasiado heterogéneos como para ser agrupados.

De manera similar, en la población de bajas respondedoras, no está claro si hubo diferencias en las tasas de nacidos vivos (CR 1,16; IC del 95%: 0,49 a 2,79; dos ECA, n = 357;  $I^2 = 38\%$ , evidencia de baja calidad) o embarazo clínico (CR 0,85; IC del 95%: 0,64 a 1,12; ocho ECA, n = 1462;  $I^2 = 0\%$ , evidencia de baja calidad) después del protocolo de CC o Ltz con o sin gonadotropina versus gonadotropina y GnRH. Lo anterior significa que para un consultorio típico con una TNV de 5% en las bajas respondedoras y el uso de un protocolo de GnRH, se esperaría que el cambio a los protocolos de CC o Ltz resulte en TNV de entre 2% y 14%. Había evidencia de baja calidad de que los protocolos de CC o Ltz se asociaron con un aumento de la tasa de interrupción del ciclo (CR 1,46; IC del 95%: 1,18 a 1,81; diez ECA, n = 1601;  $I^2 = 64\%$ ) y evidencia de calidad moderada de una disminución en el número medio de ampollas de gonadotropina usadas y el número medio de ovocitos recuperados, aunque los datos fueron demasiado heterogéneos como para ser agrupados. Los efectos adversos de estos protocolos se informaron de manera deficiente. Además, faltan datos sobre las anomalías fetales después del uso de protocolos de CC o Ltz.

## Conclusiones de los autores

No se halló evidencia definitiva que indicara diferencias entre el citrato de clomifeno o el letrozol con o sin gonadotropinas y las gonadotropinas en los protocolos de agonistas o antagonistas de la GnRH en lo que se refiere a los efectos sobre las tasas de nacidos vivos o embarazo, tanto en la población general de pacientes sometidas a tratamiento de FIV como en las pacientes que fueron bajas respondedoras. El uso de clomifeno o letrozol resultó en una reducción de la cantidad de gonadotropinas requerida y la incidencia de SHEO. Sin embargo, la administración de citrato de clomifeno o letrozol puede asociarse con un aumento significativo de la incidencia de interrupción del ciclo, así como una reducción en el número medio de ovocitos recuperados tanto en la población general de FIV como en las bajas respondedoras. Se necesitan ensayos aleatorios más amplios y de alta calidad para establecer una conclusión firme antes de que sean adoptados en la práctica clínica habitual.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### Uso de citrato de clomifeno o letrozol en el tratamiento de fecundación in vitro

#### Pregunta de la revisión

El objetivo de esta revisión era comparar el tratamiento con el citrato de clomifeno (CC) o letrozol (Ltz) versus las gonadotropinas solas para la estimulación de los ovarios durante el tratamiento de fecundación in vitro (FIV).

#### Antecedentes

Las inyecciones de gonadotropina se usan comúnmente en el tratamiento de la FIV con objeto de estimular los ovarios para que aumenten el número de óvulos disponibles, que luego pueden combinarse con espermatozoides en el laboratorio para crear embriones que se transfieren al útero. Sin embargo, estas inyecciones son costosas, incómodas y se asocian con efectos secundarios. Los pedidos de

regímenes de estimulación menos molestos para las pacientes han llevado al uso de comprimidos de clomifeno o letrozol en lugar de las inyecciones, pero no está claro si se asocian con tasas similares de embarazo.

### **Características de los estudios**

Se incluyeron 27 estudios, de los cuales 22 con un total de 3599 participantes tenían datos apropiados para el análisis. Se estudió por separado a la población general de FIV y a las pacientes con menos óvulos (bajas respondedoras) durante la FIV. Ésta es una actualización de una revisión Cochrane anterior, publicada por primera vez en 2012. La evidencia está actualizada hasta el 10 enero de 2017.

### **Resultados clave**

No hubo evidencia clara de una diferencia en las tasas de nacidos vivos o embarazo en los grupos de la población general de FIV. La evidencia de baja calidad indica que para un consultorio típico con una tasa de nacidos vivos (TNV) del 23% que usa la inyección de gonadotropina sola, se esperaría que el cambio al régimen de CC o Ltz dé lugar a TNV de entre el 15% y el 30%.

El riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) fue inferior con el uso de CC o Ltz en comparación con las gonadotropinas solas. La evidencia de baja calidad indica que para un consultorio típico con una prevalencia de SHEO asociado con la inyección de gonadotropina del 6%, se esperaría que el cambio a un régimen de CC o Ltz reduzca la incidencia en 0,5% a 2,5%.

Entre las pacientes designadas como bajas respondedoras, no hubo evidencia clara de una diferencia entre los grupos con respecto a las tasas de nacidos vivos o embarazo. La evidencia de baja calidad indica que para un consultorio típico con una TNV del 5% en bajas respondedoras y el uso de la inyección de gonadotropina sola, se esperaría que el cambio al régimen de CC o Ltz dé lugar a TNV de entre el 2% y el 14%. Los efectos secundarios de estos fármacos y los datos sobre anomalías fetales después de los protocolos de CC o Ltz se informaron de manera deficiente.

### **Calidad de la evidencia**

La calidad de la evidencia para las diferentes comparaciones varió de baja a moderada. Las principales limitaciones fueron el riesgo de sesgo asociado con el informe deficiente de los métodos de estudio y la imprecisión.